

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/078671 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/12, (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, 9/00, 47/12 AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH02/00145

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. März 2002 (11.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
601/01 30. März 2001 (30.03.2001) CH
1527/01 20. August 2001 (20.08.2001) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JAGO RESEARCH AG [CH/CH]; Eptingerstrasse 51, CH-4132 Muttenz (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, 79650 Schopfheim (DE). NIEDERLÄNDER, Carsten [DE/CH]; Aeussere Baselstrasse 91, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HÉRITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/078671 A1

(54) **Title:** MEDICAL AEROSOL FORMULATIONS

(54) **Bezeichnung:** MEDIZINISCHE AEROSOLFORMULIERUNGEN

(57) **Abstract:** Calcium salts, magnesium salts and zinc salts of palmitic acid and of stearic acid are suited for use as solid auxiliary agents for medical suspension aerosol formulations based on hydrofluoroalkanes. They improve, in particular, the suspension stability, the mechanical function of the dosing valve, the dosing precision, and the chemical stability of the active substance.

(57) **Zusammenfassung:** Calcium-, Magnesium- und Zinksalze von Palmitin- und Stearinsäure eignen sich als feste Hilfsstoffe für medizinische Suspensionsaerosolformulierungen auf der Basis von Hydrofluoralkanen. Sie verbessern insbesondere die Suspensionsstabilität, die mechanische Funktion des Dosierventils, die Dosiergenauigkeit und die chemische Stabilität des Wirkstoffes.

BEST AVAILABLE COPY

Medizinische Aerosolformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Suspensionsaerosolformulierungen sowie die Verwendung gewisser Salze als Hilfsstoffe in solchen Formulierungen.

5 Zur Herstellung medizinischer Dosieraerosole eignen sich in der Regel nur Treibgase, die sich bei Raumtemperatur verflüssigen lassen. In der Vergangenheit wurden üblicherweise Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKWs), wie Trichlormonofluormethan (F11), Dichlordifluormethan (F12) und
10 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (F114), und gelegentlich auch kurzkettige Alkane, wie z.B. Propan, Butan und Isobutan, verwendet.

15 Aufgrund der Ozonproblematik, hervorgerufen durch die Abspaltung von radikalischen Chloratomen aus den FCKWs, haben sich im Montrealer Abkommen viele Staaten darauf verständigt, die FCKWs als Treibmittel zukünftig nicht mehr zu verwenden. Als FCKW-Ersatzstoffe eignen sich im medizinischen Bereich fluorierte Alkane, insbesondere Hydrofluoralkane (im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als „HFA“ bezeichnet) wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), da sie inert sind und eine sehr geringe Toxizität aufweisen. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, wie Druck, Dichte etc., sind letztere besonders geeignet, um FCKWs wie F11, F12 und F114 20 als Treibmittel in Dosieraerosolen zu ersetzen.

25 Es ist allgemein bekannt, dass im Falle von Suspensionsformulierungen nur Wirkstoffteilchen, die kleiner als etwa 6 µm sind, lungenfähig sind. Zur gewünschten Deposi-

- 2 -

tion der Wirkstoffe in der Lunge müssen diese deshalb vor der Verarbeitung mittels spezieller Verfahren, wie z.B. Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen zerkleinert bzw. mikronisiert werden. Ein Mahlprozess führt aber zu einer 5 Oberflächenvergrösserung, die in der Regel mit einer Erhöhung der elektrostatischen Ladung des mikronisierten Wirkstoffes einhergeht, wodurch dann meistens das Fliessverhalten und die Wirkstoff-Dispergierung verschlechtert wird. Als Folge der Grenzflächenaktivitäten kommt es häufig zu 10 einer Agglomeration von Wirkstoffpartikeln oder auch zur Adsorption von Wirkstoff an Grenzflächen, die z.B. in der Anlagerung an Geräte oder Behälteroberflächen augenfällig wird.

Bei Aerosolzubereitungen, in denen der Wirkstoff in 15 verflüssigtem Treibgas suspendiert vorliegt, kann es zu einer Deposition bzw. Ringbildung im Behälter an der Stelle kommen, wo die Flüssigphase in die Gasphase übergeht. Ohne Benetzung der mikronisierten Wirkstoffpartikel oder Abführen von Ladungen sowie Modifikation ihrer Oberflächeneigenschaften lassen sich Suspensionen nur unzureichend stabilisieren bzw. in dispergiertem Zustand halten. Die mangelhafte Benetzung bzw. Dispergierung der Wirkstoffpartikel hat 20 auch zur Folge, dass diese in vielen Fällen eine hohe Adsorptionstendenz aufweisen und an Oberflächen wie der Behälterinnenwand oder dem Ventil kleben, was zu einer Unterdosierung sowie einer schlechten Dosiergenauigkeit von Sprühstoss zu Sprühstoss führt. Suspensionsformulierungen muss deshalb in der Regel ein oberflächenaktiver Hilfsstoff zugesetzt werden, um die Adsorption an Grenzflächen zu erniedrigen und eine akzeptable Dosiergenauigkeit zu erreichen. Besonders problematisch ist eine im Laufe der Lagerung eintretende Veränderung, insbesondere eine Erniedri- 25 30

- 3 -

gung des Anteils der inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), was zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Aerosolformulierung führt.

Zur Überwindung dieser Probleme werden in der Regel 5 zugelassene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt, wie sie bereits früher bei FCKW-haltigen Formulierungen Anwendung fanden, und in der Flüssigphase gelöst. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die üblichen, in FCKW-haltigen Dosieraerosolen verwendeten Hilfsstoffe, wie Lecithin, Sorbitantrioleat 10 und Ölsäure, in Hydrofluoralkanen, wie HFA 134 und HFA 227, nur unzureichend löslich sind. In JP 55-361 B wurden auch FCKW-haltige Aerosolformulierungen beschrieben, die als 15 Suspendierhilfsmittel ein Metallsalz einer Fettsäure, beispielsweise ein Calcium- oder Aluminiumstearat, Magnesiumoleat oder Zinkisostearat, zusammen mit einem öllöslichen Lösungsmittels, wie Isostearinsäure, 2-Octyldodecanol, 2-Hexadecanol, Isopropylmyristat, Trioleylphosphat Diethylen-glycol, Diethylether und dergleichen, enthalten, um das Metallsalz in Lösung zu bringen. Solche Formulierungen haben 20 sich jedoch in der Praxis nicht durchgesetzt.

Es wurde daher vorgeschlagen, die oberflächenaktiven Hilfsstoffe in HFA-haltigen Formulierungen nach Möglichkeit wegzulassen oder - falls sie aus technologischen Gründen unverzichtbar sind - ein polares Cosolvens wie z.B. Ethanol 25 zuzusetzen, um in an sich bekannter Weise die Löslichkeit zu verbessern und die oberflächenaktiven Mittel in Lösung zu bringen. Andere Lösungsvorschläge beinhalten, die Wirkstoffteilchen mit dem oberflächenaktiven Mittel zu überziehen oder spezielle, treibgaslösliche oberflächaktive Mittel 30 zu verwenden. Solche Vorschläge finden sich beispielsweise in US-A-2 868 691, US-A-3 014 844, DE-A-2 736 500, EP-A-0

- 4 -

372 777, WO-A-91/11495, EP-A-0 504 112, EP-B-0 550 031, WO-A-91/04011, EP-A-0 504 112 und WO-A-92/00061. In US-A-5 676 931 wurde für Formulierungen von LHRH-Analogen oder 5-Lipoxygenase-Inhibitoren vorgeschlagen, dem Wirkstoff/Treibgas-5 gemisch einen als "Schutzkolloide" bezeichneten Hilfsstoff, vorzugsweise Cholesterol, Natriumlaurylsulfat, Stearinsäure, Caprylsäure oder Taurocholsäure, zuzusetzen. In WO-A-96/19198 wurden ferner pharmazeutische Aerosolformulierungen beschrieben, die neben einem Treibgas und einem zur Inhalation geeigneten Wirkstoff ein oberflächenaktives Mittel, ausgewählt aus C₈-C₁₆-Fettsäuren oder Salzen davon, Gallensäuresalzen, Phospholipiden und Alkylsacchariden, und gegebenenfalls bis zu 30 Gew.-% an Ethanol enthalten, wobei Gallensäuresalze bevorzugt und Beispiele nur für Natrium-15 taurocholat angegeben sind.

Werden Cosolventien wie Ethanol in höherer Konzentration zugesetzt, erniedrigt sich allerdings die Dichte der Treibgasmischung, was vor allem bei Suspensionen zu einer unerwünschten Entmischung führen kann. Zudem kann man uner-20 wünschterweise einen „nassen Spray“ erhalten, weil das Treibgas viel schneller verdampft als Ethanol. Das ist unter anderem deshalb besonders nachteilig, weil bei Ethanolkonzentrationen von z.B. 10% oder mehr auf Grund der andersgearteten Verdampfungseigenschaften von Ethanol zum 25 Treibgas vermehrt Teilchen mit grösserem aerodynamischem Durchmesser erzeugt werden und der Anteil inhalierbarer Partikel (< 6 µm) abnimmt. Als Folge davon kommt es zu einer Erniedrigung der für die Wirksamkeit entscheidenden Fine Particle Dose (FPD).

30 Daneben kann es durch die Erhöhung der Löslichkeit während der Lagerung auch zu Anlösungseffekten kommen, was

- 5 -

zu Kristallwachstum und wiederum zu einer Erniedrigung der Menge an inhalierbaren, lungengängigen Teilchen, der sogenannten Fine Particle Dose (FPD), führt. Bei ethanolhaltigen Aerosolen kann es zudem gelegentlich zu Problemen der 5 Wirkstoffstabilität kommen, insbesondere wenn der Wirkstoff in gelöster Form vorliegt.

Dies alles mag erklären, weshalb die meisten handelsüblichen Dosieraerosole als Suspensionen formuliert wurden.

Zur Messung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung bzw. der FPD oder der Fine Particle Fraction (FPF) eignen sich Impaktoren, wie z.B. der 5-Stufen Multistage Liquid Impinger (MSLI) oder 8-Stufen Andersen Kaskaden Impaktor (ACI), die in Chapter <601> der United States Pharmacopoeia (USP) oder in der Inhalanda Monographie der Europäischen Pharmakopöe (Ph. Eur.) beschrieben sind. Anhand der aerodynamischen Partikelverteilung kann man mittels eines sogenannten „Log-probability plots“ (logarithmische Darstellung der Wahrscheinlichkeitsverteilung) den mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser (Mass Median Aerodynamic Diameter MMAD) von Aerosol-Zubereitungen berechnen. Mit diesen Informationen zur Partikelverteilung erhält man Informationen, ob der Wirkstoff eher im oberen oder unteren Lungenbereich deponiert wird.

Wie sich aus dem Vorangehenden ergibt, stellt die 25 Einhaltung einer hinreichend guten Dosiergenauigkeit, d.h. die gleichbleibende Wirkstofffreigabe von Sprühstoss zu Sprühstoss, ein grundsätzliches Problem der Suspensions-Dosieraerosole dar, das durch den Ersatz der FCKWs noch zusätzlich erschwert wird. Die Dosiergenauigkeit hängt neben dem Ventil und Adapter im wesentlichen von den Suspensions-

- 6 -

eigenschaften ab, d.h. davon, wie gut und homogen der Wirkstoff im Treibmittel dispergiert ist und wie lange die Suspension ohne Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften in diesem labilen Gleichgewichtszustand verbleibt. Als besonders schwierig erweist sich die Einhaltung einer akzeptablen Dosiergenauigkeit im Falle potenter, niedrig dosierter Wirkstoffe. Beispielsweise benötigt man für den langwirksamen Beta-Agonisten Formoterol-fumarat, der bereits in sehr geringen Dosen (6 µg/Hub) therapeutisch wirksam ist, eine Formulierung, die eine hinreichend stabile Suspension ergibt, die nicht an Grenzflächen klebt und sich im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperatur- und Feuchtebedingungen nicht verändert. Ein Überblick der am Markt befindlichen Produkte zeigt, dass es bis heute kein Dosieraerosol gibt, das Wirkstoffe in Mengen von weniger als 10 µg pro Hub (d.h. pro Sprühstoss) mit einer Streuung besser als ± 25% dosieren kann.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die erwähnten Probleme von Suspensions-Dosieraerosolen möglichst weitgehend zu vermeiden und medizinische Suspensionsaerosolformulierungen bereitzustellen, die verbesserte Suspensions- und Haltbarkeitseigenschaften aufweisen und eine gute Dosiergenauigkeit - selbst bei niedrig dosierten Wirkstoffen - gestatten.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensionsaerosolformulierungen. Es wurde nämlich überraschenderweise gefunden, dass sich diese Salze als Suspendierhilfsmittel für medizinische Aerosolformulierungen eignen, obwohl sie in

den gebräuchlichen Treibmitteln schlecht löslich sind. Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass diese Salze zugleich die Ventilfunktion verbessern, d.h. als Ventilschmiermittel wirken. In dieser Funktion bewirken die genannten Salze eine leichtgängigere, reibungslose Betätigung der Ventile ohne übermässige Geräuschentwicklung und erhöhen die Dosiergenauigkeit. Überraschenderweise wurde weiterhin gefunden, dass sie auch die chemische Stabilität des pharmazeutischen Wirkstoffes, insbesondere die Feuchtigkeitsbeständigkeit feuchtigkeitsempfindlicher Wirkstoffe, verbessern können. Die Verwendung dieser Salze ermöglicht somit die Herstellung verbesserter Suspensionsaerosolformulierungen.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensionsaerosolformulierungen zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht-toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel

20



(I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, und einen im Treibmittel suspendierten, fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff, und insbesondere die Verwendung eines solchen Salzes zur Verbesserung der Suspensionsstabilität medizinischer Suspensionsaerosolformulierungen, zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit von Druckgaspackungen medizinischer Suspensionsaerosolformulierungen, zur Verbesserung der Ventilfunktion des Dosierventils von Druckgaspackungen und/oder zur Verbesserung der chemischen Stabilität, insbesondere der Feuchtigkeitsbeständigkeit, pharmazeutischer Wirkstoffe in medizinischen Suspensionsaerosol-

- 8 -

formulierungen. Besonders vorteilhaft ist der Einsatz der erfindungsgemäss verwendbaren Palmitin- und Stearinsäuresalze in Aerosolformulierungen, die einen fein verteilten, durch Inhalation verabreichbaren pharmazeutischen Wirkstoff 5 und als Hydrofluoralkan der (I) 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227) enthalten. Dadurch lassen sich - wie nachfolgend beschrieben - insbesondere verbesserte Suspensionsaerosolformulierungen für Wirkstoffe wie Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten 10 15 davon erhalten.

Die Erfindung betrifft ferner eine medizinische Aerosolformulierung zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel



20 worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes und einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zink- 25 salzen von Palmitin- und Stearinsäure. Gemäss einem bevorzugten Aspekt betrifft die Erfindung insbesondere eine medizinische Aerosolformulierung, umfassend
(a) ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,
(b) eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt 30

- 9 -

aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticasone, Beclomethason, Flunisolide, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid,
5 Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, und
(c) einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure. Die Formulierung eignet sich insbesondere als Dosieraerosol für
10 Druckgaspackungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Herstellung der erfindungsgemäßen Aerosolformulierung sowie eine Druckgaspackung, umfassend die erfindungsgemäße Aerosolformulierung in einem drucksicheren, mit einem Dosierventil versehenen Behälter.
15

Die Calcium-, Magnesium- und Zinksalze von Palmitin- und Stearinsäure sind seifenartige Verbindungen, die in druckverflüssigten Hydrofluoralkanen oder anderen Treibmitteln selbst bei Zusatz üblicher Cosolventien wie Ethanol
20 schwer löslich und in der Regel praktisch unlöslich sind. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, dass der Einsatz dieser Salze in fester Form die Suspendierung pharmazeutischer Wirkstoffe in Hydrofluoralkanen und anderen Treibmitteln erleichtert und dass dadurch insbesondere medizinische
25 Dosieraerosole mit verbesserten qualitätsrelevanten Eigenschaften, wie besserter Suspensionsstabilität, höherer Dosiergenauigkeit etc., erhalten werden können. Ein öllösliches Lösungsmittel, um den Hilfsstoff in der Formulierung zu lösen, ist erfindungsgemäß nicht erforderlich und sogar
30 unerwünscht. Dieser Befund ist umso überraschender, als in GB-PS 837 465 und US-A-3 014 844 der Einsatz dispergierba-

- 10 -

rer oberflächenaktiver Hilfsstoffe in FCKW-Treibgasen bereits diskutiert, aber im Hinblick auf eine Verstopfung des Ventils und Adapters als ungeeignet beurteilt wurde, und in JP 55-361 B ein öllösliches Lösungsmittel zugesetzt werden
5 musste, um Fettsäuresalze zu lösen.

Wird ein pharmazeutischer Wirkstoff, wie Formoterol-fumarat, Levalbuterolsulfat und dergleichen, mit einem der erfindungsgemäss verwendbaren Suspendierhilfsmittel gemischt, erhält man ein Pulvergemisch, das sich in den üblichen Treibmitteln in der Regel auch in Abwesenheit von gelösten oberflächenaktiven Mitteln gut suspendieren lässt.
10 Die erhaltenen Suspensionen können zudem selbst im Falle sehr niedriger Wirkstoffkonzentrationen genau dosiert werden, was möglicherweise auf die Bildung von Hilfsstoff-Wirkstoff-Assoziaten zurückzuführen sein könnte. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe daher unter anderem zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit von Suspensionsformulierungen und insbesondere als Trägermaterialien zur Verdünnung niedrig-
15 dosierter Wirkstoffe zwecks Verbesserung der Dosiergenauigkeit.
20

Des weiteren wurde gefunden, dass die Adhäsionstendenz von elektrostatisch aufgeladenen Wirkstoffen durch Zusätzen der erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe reduziert wird, wodurch ihre Dispergierbarkeit verbessert wird.
25

Ferner wurde überraschenderweise gefunden, dass der Einsatz der erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe die mechanische Funktion der Dosierventile verbessert. Obwohl diese Hilfsstoffe in den Treibmitteln in der Regel praktisch unlöslich sind und daher in suspendierter Form vor-
30

- 11 -

liegen, wirken sie aufgrund ihrer oberflächenaktiven Eigen-
schaften offenbar als Gleitmittel und verbessern dadurch
die Ventilfunktion. Die gleichmässigere mechanische Funk-
tion der Ventile führt in der Folge zu einer konsistenteren
5 Dosierung des zu verabreichenden Dosieraerosols und damit
ebenfalls zu einer Verbesserung der Dosiergenauigkeit.

Weiterhin wurde gefunden, dass der Einsatz der erfin-
dungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe die chemische Stabili-
tät, insbesondere die Feuchtigkeitsbeständigkeit, in der
10 Formulierung vorhandener pharmazeutischer Wirkstoffe, wie
Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Fenoterolhydrobromid,
Salbutamolsulfat, Salbutamolacetat, Levalbuterolsulfat,
Terbutalinsulfat, Tiotropiumbromid, Büdesonid, Mometason,
Fluticason und dergleichen, und damit auch die chemische
15 Stabilität der Aerosolformulierung verbessert.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe Magne-
siumstearat, Magnesiumpalmitat, Calciumstearat, Calciumpal-
mitat, Zinkstearat und Zinkpalmitat erlauben daher die Her-
stellung besserter Suspensionsaerosolformulierungen und,
20 gewünschtenfalls, den Verzicht auf die üblicherweise ver-
wendeten oberflächenaktiven Mittel (Ölsäure, Sorbitantri-
oleat und Lecithin), die in Hydrofluoralkanen nur unter
Einsatz eines Cosolvens weiter verwendbar sind. Als erfin-
dungsgemäss verwendbare Stearate eignen sich insbesondere
25 auch handelsübliche Stearate, die bis zu etwa einen Drittelp
an entsprechendem Palmitat enthalten können. Besonders be-
vorzugt sind Magnesiumstearat und Gemische von Magnesium-
stearat und Magnesiumpalmitat.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierung kann den
30 pharmazeutischen Wirkstoff gewünschtenfalls in Form eines

- 12 -

pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Derivates, wie z.B. Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salmeterolxinafoat, Fenoterol-Hydrobromid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Levalbuterolsulfat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Tiotropiumbromid, Mometasonfuroat, Fluticason-dipropionat, Beclomethasondipropionat, Flunisolidacetat, Salbutamolsulfat, Salbutamolacetat oder Terbutalinsulfat, enthalten. Wirkstoffe mit chiralen Zentren können in Form ihres wirksamen Enantiomers oder als Enantiomerengemisch (z.B. Racemat) verwendet werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen auch zwei oder mehrere pharmazeutisch Wirkstoffe enthalten, wobei Kombinationen von Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofluponid oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon mit Salbutamol, Levalbuterol, Fenoterol, Terbutalin, Formoterol und/ oder Salmeterol oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen neben einem oder mehreren suspendierten Wirkstoffen auch gelöste pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Der Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff in den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen ist nicht kritisch und wird in der Regel vor allem von der gewünschten, therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Dosis und damit von der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes abhängen. Beispielsweise kann der Gehalt an suspendiertem pharmazeutischem Wirkstoff etwa 0,0001 bis 5 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise etwa 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen. Da die Vorteile der erfindungsgemässen Aerosolformulierung bei hochwirksamen, d.h. niedrig dosierten Wirkstoffen besonders ausgeprägt sind, ist sie

- 13 -

für Formulierungen mit vergleichsweise niedrigen Wirkstoffkonzentrationen von beispielsweise etwa 0,0001 bis 0,4 Gew.-%, 0,001 bis 0,1 Gew.-% oder 0,001 bis 0,04 Gew.-% besonders geeignet. Da die Hubmassen handelsüblicher MDIs (Metered Dose Inhalers) meist im Bereich von etwa 30 bis 130 mg (mit Ventilen entsprechend etwa 25 bis 100 μ l) und typischerweise bei etwa 70 mg liegen, lassen sich somit mit den erfindungsgemässen Formulierungen insbesondere auch Dosen von etwa 0,1 bis 100 μ g, 0,1 bis 50 μ g oder 0,1 bis 20 μ g an pharmazeutischem Wirkstoff pro Sprühstoss verabreichen.

Der zu suspendierende Wirkstoff bzw. die zu suspendierenden Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Stift-, Kugel- oder Luftstrahlmühlen, mikronisiert oder durch kontrollierte Mikrokristallisation oder Fällung erhalten und im Treibmittel suspendiert werden. Um eine möglichst vollständige Inhalierbarkeit zu gewährleisten und zu vermeiden, dass kleine Teilchen wieder ausgeatmet werden, besitzen die suspendierten Wirkstoffteilchen vorzugsweise einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter, Massenmittel) im Bereich von etwa 1 bis 6 μ m, beispielsweise etwa 2 bis 5 μ m.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt und im Handel erhältlich oder in bekannter Weise aus den Carbonsäuren herstellbar; beispielsweise werden Erdalkali-, Aluminium- und Zinksalze langketiger Carbonsäuren gelegentlich als Hilfsstoffe bei der Herstellung von Wasser-in-Öl-Emulsionen verwendet werden. Der Ausdruck „festes Salz“ bzw. „fester Hilfsstoff“ umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere solche

- 14 -

Salze bzw. Hilfsstoffe, die bei 20°C in kristalliner oder amorpher Form vorliegen können, wobei solche bevorzugt sind, die bei etwa 50°C oder 60°C noch in kristalliner oder amorpher Form vorliegen können. Selbstverständlich sind 5 auch Hilfsstoffe geeignet, die sowohl kristalline als auch amorphe Anteile enthalten. Erfindungsgemäß eignen sich – wie oben erwähnt – insbesondere auch handelsübliche Formen der Hilfsstoffe, wie beispielsweise handelsübliches Magnesiumstearat, das typischerweise bis zu etwa einem Drittel 10 an Magnesiumpalmitat enthalten kann.

Die Teilchengröße des erfindungsgemäß verwendeten Hilfsstoffes ist nicht kritisch. Gewünschtenfalls kann der Hilfsstoff ebenfalls in mikronisierter Form mit einem mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD von etwa 1 15 bis 6 µm, beispielsweise etwa 2 bis 5 µm, eingesetzt werden, insbesondere wenn die gleichzeitige Inhalation des Hilfsstoffes erwünscht ist. Die Mikronisierung kann in an sich bekannter Weise nach den oben im Zusammenhang mit dem Wirkstoff erwähnten Methoden erfolgen. Hingegen wird vor- 20 zugsweise Hilfsstoff mit einem mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser MMAD von mehr als 6 µm, beispielsweise etwa 10 bis 100 µm, verwendet, wenn erwünscht ist, dass der Hilfsstoff nicht in die Lunge gelangt.

Der Anteil an festem Suspendierhilfsstoff in den er- 25 findungsgemäßen Formulierungen kann in einem relativ breiten Bereich variieren, wobei meist schon geringe Mengen ausreichend sind, um die gewünschten Verbesserungen zu erzielen. Typischerweise kann das Gewichtsverhältnis zwischen suspendiertem pharmazeutischem Wirkstoff und Hilfsstoff etwa 50:1 bis etwa 1:10 betragen, wobei ein Bereich von etwa 30 10:1 bis etwa 1:5 meist bevorzugt ist. Bezogen auf die Ge-

- 15 -

samtformulierung kann der Anteil an festem Hilfsstoff typischerweise etwa 1 Gew.-% oder weniger, beispielsweise etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, betragen; höhere Mengen sind jedoch in der Regel nicht nachteilig. Im allgemeinen sind aber Mengen 5 von etwa 0,005 bis 0,5 Gew.-%, insbesondere etwa 0,01 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, bevorzugt, insbesondere wenn der Wirkstoff ebenfalls in niedriger Konzentration vorliegt. Der Hilfsstoffanteil pro Sprühstoss beträgt daher im allgemeinen nicht mehr als etwa 500 µg und 10 liegt meist im Bereich von etwa 5 bis 250 µg bzw. 10 bis 100 µg.

Vorzugsweise kann der Hilfsstoff je nach verwendetem Wirkstoff und Treibmittel so ausgewählt werden, dass die Dichte der suspendierten Materialien insgesamt der Dichte 15 des Treibmittels möglichst weitgehend angepasst ist. Beispielsweise kann mikronisiertes Formoterolfumarat, das in HFA 227 zum Flotieren neigt, mit Magnesiumstearat, das zum Sedimentieren neigt, kombiniert werden, um das suspendierte Material besser in Schweben zu halten und Flotation oder Sedimentation zu minimieren, womit die physikalische Stabilität der Suspension weiter verbessert wird.

HFA 134a und HFA 227 besitzen bei 20°C einen Dampfdruck von ca. 6 bar bzw. ca. 4,2 bar. Diese beiden Treibgase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte (ca. 1,2 25 g/ml für HFA 134a und ca. 1,4 g/ml für HFA 227), was insofern von Bedeutung ist, als durch geeignete Wahl des Treibmittels oder Treibmittelgemisches dessen Dichte besser an die Dichte der suspendierten Substanzen angeglichen und damit letztere besser in Schweben gehalten werden können. Ge 30 wünschtenfalls kann die Dichte des Treibmittels auch durch Zusatz von Cosolventien oder anderen Treibgasen, wie bei-

spielsweise Ethanol, Diethylether, Propan, n-Butan, Isobutan und dergleichen, weiter erniedrigt werden. Im Hinblick auf die Ozonproblematik werden aber vorzugsweise keine oder nur geringe Mengen an FCKWs verwendet.

5 In den erfindungsgemässen Aerosolformulierungen kann der Anteil an 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), bezogen auf die Gesamtformulierung, vorzugsweise mindestens etwa 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mindestens etwa 80 Gew.-% betragen.

10 In der Regel ist es vorteilhaft, wenn das Treibmittel ausschliesslich aus HFA 134a und/oder HFA 227 besteht oder deren Anteil an der Gesamtformulierung 90 Gew.-% oder mehr beträgt.

15 Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen als weiteres Treibgas Stickstoff oder insbesondere Distickstoffmonoxid (Lachgas) und/oder Kohlendioxid in einer Menge von etwa 0,0001 bis 10 Gew.-% enthalten. Konzentrationen von etwa 0,01 bis 3 Gew.-% sind im allgemeinen bevorzugt und Konzentrationen von etwa 0,1 bis 20 1,0 Gew.-% besonders bevorzugt; höhere Konzentrationen sind in der Regel nur dann sinnvoll, wenn die Formulierung einen vergleichsweise hohen Anteil an Cosolvens enthält. Wie in WO-A-98/34595 und WO-A-00/06121 gefunden wurde, können nämlich Treibgase mit vorteilhafteren Eigenschaften erhalten 25 werden, wenn man den üblichen Treibgasen, insbesondere den genannten Hydrofluoralkanen, eine geringe Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid zusetzt. Derartige Treibgasgemische zeigen - im Unterschied zu Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid als alleinige Treibgase - bei zunehmender Entleerung nur eine geringfügige Abnahme des Binnendrucks im Behältnis, was deren Verwendung als Treibmit- 30

- 17 -

tel für Dosieraerosole ermöglicht. Zudem wurde festgestellt, dass die Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die Suspendierung von pharmazeutischen Wirkstoffen erleichtert, womit eher auf die Zugabe von oberflächenaktiven Stoffen und/oder Cosolventien verzichtet oder zumindest deren Anteil verringert werden kann. Des weiteren wurde gefunden, dass durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid die unerwünschte Deposition von Wirkstoff im Oropharynx reduziert und gleichzeitig die Fine 5 Particle Dose erhöht werden kann. Ferner kann man durch Zugabe dieser Treibgase Sauerstoff aus den Hydrofluoralkanen oder anderen Treibmitteln verdrängen, was die Lagerstabilität von oxidationsempfindlichen Wirkstoffen verbessert, und je nach Menge an Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid 10 15 den Binnendruck im Aerosolbehältnis so einstellen, wie es für die jeweilige Anwendung am sinnvollsten ist.

Die erfindungsgemässen Aerosolformulierungen besitzen bei 20°C vorzugsweise einen Druck von etwa 3 bis 10 bar, insbesondere etwa 3,5 bis 6 bar. Ein allenfalls niedrigerer 20 Druck kann vorzugsweise durch Zugabe von Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid entsprechend erhöht werden.

Die vorliegende Erfindung erlaubt in der Regel den völligen Verzicht auf Cosolventien und herkömmliche, im Treibmittel oder Treibmittel/Cosolvens-Gemisch lösliche 25 oberflächenaktive Mittel. Insbesondere kann die erfindungsgemässen Aerosolformulierung im wesentlichen frei von im Treibmittel oder Treibmittel/Cosolvens-Gemisch löslichen, d.h. vollständig gelösten, oberflächenaktiven Mitteln sein, wobei der Ausdruck „im wesentlichen frei“ vorzugsweise einen Gehalt von weniger als 0,0001 Gew.-%, bezogen auf die 30 Gesamtformulierung, bedeutet. Gewünschtenfalls ist jedoch

die Weiterverwendung von üblichen oberflächenaktiven Mitteln, wie Ölsäure, Lecithin, Sorbitantrioleat und dergleichen, nicht ausgeschlossen.

Die Zugabe einer geringen Menge an Cosolvens kann 5 hingegen gelegentlich von Vorteil sein. Als Cosolventien eignen sich beispielsweise Wasser, Alkohole mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkane mit 3 bis 6 Kohlenstoffatome, Di-alkylether mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und dergleichen. Beispiele geeigneter Cosolventien sind: Ethanol, Propanol, 10 Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Propan, Butan, Isobutan, Pentan, Dimethylether und Diethyl-ether, wobei Ethanol, Ethylenglykol, Glycerin, Propylenglykol und Diethylether oder deren Gemische und insbesondere Ethanol in der Regel bevorzugt sind. Im allgemeinen liegt 15 jedoch der Anteil an Cosolventien wie Ethanol, falls vorhanden, nicht über etwa 15 Gew.-%, beispielsweise im Bereich von etwa 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise aber nicht über etwa 10 Gew.-% und meist nicht über etwa 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

20 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen gewünschtenfalls Puffersubstanzen oder Stabilisatoren wie Citronensäure, Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Vitamin E, N-Acetylcystein und dergleichen enthalten. Im allgemeinen werden solche Substanzen, falls vorhanden, in Mengen 25 von nicht mehr als etwa 1 Gew.-%, beispielsweise in einer Menge von etwa 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, verwendet.

30 Im allgemeinen sind jedoch Aerosolformulierungen bevorzugt, die aus den oben genannten Komponenten (a), (b) und (c) bestehen oder zusätzlich als Cosolvens Ethanol und/

- 19 -

oder zusätzlich als weiteres Treibgas Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid enthalten. Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft daher medizinische Aerosolformulierungen, bestehend aus

- 5 (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hepptafluorpropan und Gemischen davon,
- (b) einer wirksamen Menge mindestens eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,
- 10 (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure,
- (d) gegebenenfalls Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 3 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und
- 15 (e) gegebenenfalls Ethanol.

Gemäss einem bevorzugten Aspekt kann diese Formulierung als Wirkstoff Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat eines dieser Wirkstoffe enthalten, wobei Formulierungen von Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Levalbuterol, Oxitropium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Fluticason und von pharmazeutisch annehmbaren Salzen oder Derivaten dieser Wirkstoffe besonders bevorzugt sind. Ge-

mäss einem weiteren bevorzugten Aspekt kann die vorangehend definierte Formulierung als Wirkstoff Salbutamol, Terbutalin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat eines dieser Wirkstoffe enthalten.

5 Als Beispiele besonders bevorzugter erfindungsgemäss-
 ser Aerosolformulierungen können die folgenden genannt wer-
 den, in denen die Komponenten jeweils in den oben angegebe-
 nen Mengen vorliegen können und in denen sich aber insbe-
 sondere die nachfolgend als bevorzugt genannten Komponenten
10 und Mengen als vorteilhaft erwiesen haben:

- Aerosolformulierung, bestehend aus Budesonid, minde-
 stens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA
 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-
 palmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstea-
15 rat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zu-
 sätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und
 Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 0,5 Gew.-% Ethanol;
 vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Bude-
 sonid, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distick-
20 stoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0-0,5 Gew.-% Ethanol
 und aus HFA 134a und/ oder HFA 227 (Rest) bestehen; vor-
 zugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Ge-
 misch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; das
 Treibmittel ist vorzugsweise HFA 134a oder ein Gemisch von
25 HFA 134a und HFA 227; besonders bevorzugt sind Formulierun-
 gen, die aus Budesonid, HFA 134a und erfindungsgemässem
 Hilfsstoff, umfassend Magnesiumstearat, bestehen;
- Aerosolformulierung, bestehend aus einem Beta-Agoni-
 sten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol,
30 Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch
 annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem
 Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, minde-

- 21 -

stens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,001-0,1 Gew.-% Beta-Agonist, 0,0001-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0,1-10 Gew.-% Ethanol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; das Treibmittel ist vorzugsweise HFA 227 oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227; besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als Wirkstoff Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat, enthalten; ebenfalls besonders bevorzugt sind Formulierungen, die als Wirkstoff Salbutamol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Salbutamolsulfat oder Salbutamolacetat, enthalten;

20 - Aerosolformulierung, bestehend aus Budesonid, einem Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227,

25 mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 0,5 Gew.-% Ethanol;

30 vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Budesonid, 0,001-2 Gew.-% (insbesondere 0,001-0,04 Gew.-%) Beta-Agonist, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0-0,5 Gew.-% Etha-

- 22 -

nol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein; vorzugsweise kann die Formulierung frei von Ethanol sein; besonders bevorzugt sind Formulierungen, in denen der Beta-Agonist Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon, insbesondere Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat, und das Treibmittel HFA 134a oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227, z.B. ein Gemisch im Gewichtsverhältnis von etwa 70:30, ist;

- Aerosolformulierung, bestehend aus Fluticason oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat (vorzugsweise Fluticasondipropionat) davon, einem Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Derivaten und Salzen davon, mindestens einem Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, und gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% Ethanol; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Fluticason oder Salz oder Derivat davon, 0,001-2 Gew.-% (insbesondere 0,001-0,04 Gew.-%) Beta-Agonist, 0,005-0,2 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid, 0,1-10 Gew.-% Ethanol und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Magnesiumstearat oder ein Gemisch von Magnesiumstearat und Magnesiumpalmitat sein;

- Aerosolformulierung, bestehend aus Fluticason oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Derivat davon (vorzugsweise Fluticasondipropionat), mindestens einem

- 23 -

Treibmittel, ausgewählt aus HFA 134a und HFA 227, mindestens einem Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat, und gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibgas, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid; vorzugsweise kann die Formulierung aus 0,1-1,0 Gew.-% Fluticason oder dessen Derivat, 0,005-0,5 Gew.-% Hilfsstoff, 0-1 Gew.-% (z.B. 0,1-1,0 Gew.-%) Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid und aus HFA 134a und/oder HFA 227 (Rest) bestehen; vorzugsweise kann der Hilfsstoff Zinkstearat oder ein Gemisch von Zinkstearat und Zinkpalmitat sein; das Treibmittel ist vorzugsweise HFA 227 oder ein Gemisch von HFA 134a und HFA 227.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Aerosolformulierungen kann in an sich bekannter Weise dadurch erfolgen, dass man den mikronisierten pharmazeutischen Wirkstoff und den Hilfsstoff in das druckverflüssigte Treibmittel einbringt. Die Formulierungen können unter Verwendung von üblichen Rührern und Homogenisatoren hergestellt werden. Zur Abfüllung können bekannte Verfahren, wie die Kalt- oder Druckfülltechnik oder Modifikationen dieser Techniken, eingesetzt werden. Als Behältnisse eignen sich beispielsweise drucksichere Behälter aus Glas, Kunststoff oder Aluminium, die mit Dosierventilen von z.B. 10 bis 140 µl bestückt und mit handelsüblichen - auch atemzuggetriggerten - Mundrohradapters versehen werden können.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht somit die Herstellung von Dosieraerosolen mit vorteilhafteren Eigenschaften, wie anhand der nachfolgenden Beispiele weiter veranschaulicht wird. In den Beispielen bedeutet der Ausdruck „mikronisiert“ jeweils, dass das betreffende Material

- 24 -

einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser von weniger als 6 μm aufweist.

Beispiel 1

24,96 g mikronisiertes Budesonid und 3,12 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Röhren 7,8 kg HFA 134a zugegeben. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Die abgefüllte Suspension zeichnet sich gegenüber einer mit gleichen Mengen Budesonid und HFA 134a, aber ohne Magnesiumstearat-Zusatz hergestellten Suspension durch ein grösseres Flockenvolumen und eine längere Schwebzeit der suspendierten Bestandteile aus. Mit handelsüblichen Dosierventilen ergibt die erfindungsgemässen Suspension eine bessere Dosiergenauigkeit von Hub zu Hub. Weiterhin zeigt die erfindungsgemässen Suspension eine deutlich verbesserte Ventilgängigkeit, während das Ventil bei der Vergleichsformulierung ohne Magnesiumstearat bei Aktivierung deutlich stärker beansprucht wird (Reibgeräusche), was im Extremfall zu Undichtigkeit im Ventil führt.

Beispiel 2

1,09 g mikronisiertes Formoterolfumarat und 0,182 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 12,4 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,4 kg Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene

- 25 -

Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 3

21,22 g mikronisiertes Budesonid und 0,54 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden 6,24 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 30:70) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 0,002 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren dieser Mischung wird die erhaltene Suspension in einen anderen Druckansatzkessel überführt, in den zuvor 0,64 g Formoterol-fumarat eingewogen wurden. Die Suspension wird nochmals homogenisiert und mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 4

11,2 g mikronisiertes Glycopyrroniumbromid und 1,1 g Magnesiumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 14 kg eines Treibgasgemisches von HFA 227 und HFA 134a (Gewichtsverhältnis 50:50) zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit 1,4 Gew.-% Ethanol versetzt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Aluminiumdosen abgefüllt.

Beispiel 5

32 g mikronisiertes Fluticasondipropionat und 3,9 g Zinkstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels werden unter Rühren 9,75 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem

- 26 -

anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene Alumi-
5 niumdosen abgefüllt.

Beispiel 6

14,4 g mikronisiertes Ipratropiumbromid und 21,6 g Calciumstearat werden in einen Druckansatzkessel eingewogen. Nach Verschliessen und Evakuieren des Ansatzkessels
10 werden unter Rühren 50,4 kg HFA 227 zugegeben, das zuvor in einem anderen Druckansatzkessel mit Distickstoffoxid begast und auf einen Druck von 5 bar bei 20°C eingestellt wurde. Nach dem Homogenisieren wird die erhaltene Suspension mittels Druckfülltechnik in mit Dosierventilen verschlossene
15 Aluminiumdosen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Medizinische Aerosolformulierung zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel

5



(I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist, eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes und einen festen 10 Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure.

2. Aerosolformulierung nach Anspruch 1, worin das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden umfasst.

15 3. Aerosolformulierung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend
(a) ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,
(b) eine wirksame Menge eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt 20 aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, 25 Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon, und
(c) einen festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure.

- 28 -

4. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bestehend aus

(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,

(b) einer wirksamen Menge mindestens eines im Treibmittel fein verteilten, suspendierten pharmazeutischen Wirkstoffes, ausgewählt aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Clenbuterol, Levalbuterol, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium, Tiotropium, Budesonid, Ciclesonid, Mometason, Fluticason, Beclomethason, Flunisolid, Loteprednol, Triamcinolon, Amilorid, Rofleponid, Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,

(c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearinsäure,

(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und

20 (e) gegebenenfalls Ethanol.

5. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, worin 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden in einer Menge von mindestens 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

6. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan oder ein Gemisch der beiden in einer Menge von mindestens 80 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.

- 29 -

7. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,0001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
8. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, 5 worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
9. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 10 worin der Hilfsstoff in einer Menge von 0,01 bis 0,2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
10. 10. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, 15 worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,0001 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
11. 11. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, 15 worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
12. 12. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, 20 worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff und der Hilfsstoff in einem Gewichtsverhältnis von 50:1 bis 1:10 vorliegen.
13. 13. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, 25 worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff und der Hilfsstoff in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:5 vorliegen.

- 30 -

14. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff einen mittleren aerodynamischen Teilchendurchmesser im Bereich von 1 bis 6 μm aufweist.
- 5 15. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus Formoterol, Salmeterol, Fenoterol, Levalbuterol, Oxitropium, Tiotropium, Budesonid, Mometason, Fluticason Salbutamol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon.
- 10 16. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie bei 20°C einen Druck von 3 bis 10 bar aufweist.
- 15 17. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen frei von vollständig gelösten oberflächenaktiven Mitteln ist.
- 20 18. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, enthält.
19. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.
- 25 20. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, bestehend aus
 - (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hepptafluorpropan und Gemischen davon,

- 31 -

- (b) einer wirksamen Menge Budesonid,
- (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmiat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat,
- 5 (d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und
- (e) gegebenenfalls Ethanol in einer Menge von bis zu 0,5
- 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.

21. Aerosolformulierung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass Budesonid in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegen.

15 22. Aerosolformulierung nach Anspruch 20 oder 21, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.

23. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.

24. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
20 bestehend aus

- (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hepptafluorpropan und Gemischen davon,
- (b) einer wirksamen Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,
- (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmiat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat,

- 32 -

Zinkpalmitat und Zinkstearat,

(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und

(e) gegebenenfalls Ethanol.

25. Aerosolformulierung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 0,1 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,0001 bis 0,2 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegen.

26. Aerosolformulierung nach Anspruch 24 oder 25, worin der Hilfsstoff Magnesiumsterat umfasst:

27. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, enthält.

28. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, worin der Beta-Agonist Formoterol, Formoterolfumarat oder Formoteroltartrat ist.

29. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, worin der Beta-Agonist Salbutamol, Salbutamolsulfat oder Salbutamolacetat ist.

30. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, bestehend aus

(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Hep-

- 33 -

tafluorpropan und Gemischen davon,
(b) einer wirksamen Menge Fluticason oder eines pharmazeu-
tisch annehmbaren Salzes oder Derivates davon,
(c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmi-
5 tat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat,
Zinkpalmitat und Zinkstearat, und
(d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausge-
wählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer
Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtfor-
10 mulierung.

31. Aerosolformulierung nach Anspruch 30, dadurch gekenn-
zeichnet, dass Fluticason oder dessen Salzes oder Derivat
in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-% und der Hilfsstoff in
einer Menge von 0,005 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf
15 die Gesamtformulierung, vorliegen.

32. Aerosolformulierung nach Anspruch 30 oder 31, worin der
Hilfsstoff Zinkstearat umfasst.

33. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 17,
worin der suspendierte pharmazeutische Wirkstoff ein Beta-
20 Agonist, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol,
Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch an-
nehmbaren Salzen und Derivaten davon, ist und die Formulie-
rung einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, ausgewählt
aus Fluticason, Ipratropium, Oxitropium, Glycopyrronium,
25 Tiotropium, Budesonid, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid
und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,
enthält.

34. Aerosolformulierung nach Anspruch 33, bestehend aus
(a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel,

- 34 -

ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Hep-
tafluorpropan und Gemischen davon,

(b) einer wirksamen Menge Budesonid und einer wirksamen
Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fe-
5 noterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin
und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,

(c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmi-
tat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat,
Zinkpalmitat und Zinkstearat,

10 (d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausge-
wählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer
Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtfor-
mulierung, und

(e) gegebenenfalls Ethanol.

15 35. Aerosolformulierung nach Anspruch 34, dadurch gekenn-
zeichnet, dass Budesonid in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%
der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-%
und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-%
vorliegen, wobei die Mengen jeweils auf die Gesamtformulie-
20 rung bezogen sind.

36. Aerosolformulierung nach Anspruch 34 oder 35, worin der
Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.

37. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 34 bis 36,
dadurch gekennzeichnet, dass sie kein Ethanol enthält.

25 38. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 34 bis 37,
worin der Beta-Agonist Formoterol, Formoterolfumarat oder
Formoteroltartrat ist.

39. Aerosolformulierung nach Anspruch 33, bestehend aus
 - (a) einem druckverflüssigten, nicht toxischen Treibmittel, ausgewählt aus 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan und Gemischen davon,
 - (b) einer wirksamen Menge Fluticason oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Derivates davon und einer wirksamen Menge eines Beta-Agonisten, ausgewählt aus Formoterol, Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Levalbuterol, Terbutalin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Derivaten davon,
 - (c) einem festen Hilfsstoff, ausgewählt aus Calciumpalmitat, Calciumstearat, Magnesiumpalmitat, Magnesiumstearat, Zinkpalmitat und Zinkstearat,
 - (d) gegebenenfalls einem zusätzlichen Treibmittel, ausgewählt aus Distickstoffmonoxid und Kohlendioxid, in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, und
 - (e) gegebenenfalls Ethanol in einer Menge von bis zu 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung.
40. Aerosolformulierung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass Fluticason oder dessen Salz oder Derivat in einer Menge von 0,1 bis 1 Gew.-%, der Beta-Agonist in einer Menge von 0,001 bis 2 Gew.-% und der Hilfsstoff in einer Menge von 0,005 bis 0,2 Gew.-% vorliegen, wobei die Mengen jeweils auf die Gesamtformulierung bezogen sind.
41. Aerosolformulierung nach Anspruch 39 oder 40, worin der Hilfsstoff Magnesiumstearat umfasst.
42. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ethanol in einer Menge von

- 36 -

0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, enthält.

43. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 42, enthaltend 0,01 bis 3 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder

5 Kohlendioxid als zusätzliches Treibmittel.

44. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 43, enthaltend 0,1 bis 1 Gew.-% Distickstoffmonoxid und/oder Kohlendioxid als zusätzliches Treibmittel.

45. Aerosolformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 42, 10 dadurch gekennzeichnet, dass sie neben 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan oder Gemischen davon kein weiteres Treibmittel enthält.

46. Druckgaspackung, umfassend eine medizinische Aerosolformulierung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 45 definiert, 15 in einem drucksicheren, mit einem Dosierventil versehenen Behälter.

46. Verfahren zur Herstellung einer medizinischen Aerosolformulierung, wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man den pharmazeutischen Wirkstoff und den 20 Hilfsstoff in das druckverflüssigte, nicht toxische Treibmittel einbringt.

47. Verwendung eines Carbonsäuresalzes, ausgewählt aus Calcium-, Magnesium- und Zinksalzen von Palmitin- und Stearin- 25 säure, als fester Hilfsstoff in medizinischen Suspensions-aerosolformulierungen zur Inhalation, umfassend ein druckverflüssigtes, nicht toxisches Treibmittel der allgemeinen Formel

- 37 -

$C_xH_yF_z$ (I)

worin x für die Zahl 1, 2 oder 3 steht, y und z je
eine ganze Zahl ≥ 1 bedeuten und $y + z = 2x + 2$ ist,
und einen im Treibmittel suspendierten, fein verteilten
5 pharmazeutischen Wirkstoff.

48. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der Suspensionsstabilität.
49. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der Dosiergenauigkeit.
- 10 50. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der Ventilfunktion von Dosierventilen.
51. Verwendung nach Anspruch 47 zwecks Verbesserung der chemischen Stabilität des pharmazeutischen Wirkstoffes.
- 15 52. Verwendung nach Anspruch 51 zwecks Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit des pharmazeutischen Wirkstoffes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/CH 02/00145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 33479 A (ALLTRADE FINANCIAL INVESTMENTS LIMITED) 6 August 1998 (1998-08-06) claims 1,15 page 18; example 5 -----	1-52



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 2002

Date of mailing of the international search report

29/05/2002

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No

PCT/CH 02/00145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9833479	A 06-08-1998	AU	725625 B2	19-10-2000
		AU	6004298 A	25-08-1998
		EP	0973504 A1	26-01-2000
		GB	2337201 A , B	17-11-1999
		WO	9833479 A1	06-08-1998
		JP	2001509801 T	24-07-2001
		US	6372196 B1	16-04-2002
		ZA	9800784 A	19-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00145

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/12 A61K9/00 A61K47/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 33479 A (ALLTRADE FINANCIAL. INVESTMENTS LIMITED) 6. August 1998 (1998-08-06) Ansprüche 1,15 Seite 18; Beispiel 5	1-52



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
15. Mai 2002	29/05/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00145

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9833479	A 06-08-1998	AU 725625 B2	19-10-2000
		AU 6004298 A	25-08-1998
		EP 0973504 A1	26-01-2000
		GB 2337201 A ,B	17-11-1999
		WO 9833479 A1	06-08-1998
		JP 2001509801 T	24-07-2001
		US 6372196 B1	16-04-2002
		ZA 9800784 A	19-08-1998